



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

TRABAJO FIN DE GRADO

MANIFESTACIONES ORALES DE LA LEUCEMIA

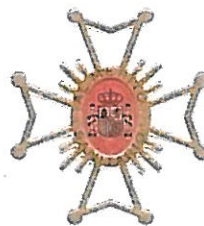
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

GRADO EN ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

Miriam Rodríguez Cruz

Sevilla 2016



Departamento de Estomatología
Universidad de Sevilla

Medalla y Encomienda
Orden Civil de Sanidad

Dña. **ISABEL GALLARDO CASTILLO** Profesora Asociada del Departamento de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

Dña. **M^a JOSÉ COBOS FUENTES**, Profesora Asociada del Departamento de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICAN:

Que la alumna de Odontología D^a. **MIRIAM RODRÍGUEZ CRUZ**, ha realizado bajo su tutela y dirección, el trabajo titulado: "*Manifestaciones orales de la leucemia*", que cumple todos los requisitos del Trabajo Fin de Grado de la Titulación Grado en Odontología adscrito a la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

Lo que firman en Sevilla a 23 de mayo de 2016.

Prof^a. Isabel Gallardo Castillo

Prof^a. M^a José Cobos Fuentes



Facultad de Odontología. C/ Avicena s/n, 41009 Sevilla

ÍNDICE

RESUMEN – ABSTRACT.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	2
1.1 Etiología.....	2
1.2 Epidemiología.....	3
1.3 Métodos de exploración.....	3
1.4 Clasificación de las leucemias.....	4
1.5 Tratamiento.....	8
1.6 Manifestaciones orales.....	9
2. OBJETIVOS.....	13
3. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA.....	14
4. RESULTADOS DE LA REVISIÓN.....	16
5. DISCUSIÓN.....	18
6. CONCLUSIONES.....	25
7. BIBLIOGRAFÍA.....	26

RESUMEN

La leucemia es una enfermedad neoplásica caracterizada por un crecimiento descontrolado de las células hematopoyéticas inmaduras y anormales, principalmente leucocitos, conocidas como blastos. Su etiología es desconocida, siendo más frecuente en la infancia. Las manifestaciones orales son provocadas mayoritariamente, por el deterioro inmunológico que sufre el paciente antes y durante su tratamiento antineoplásico. Su diagnóstico requiere de una minuciosa historia clínica, exploración física y estudios de laboratorio que la confirmen.

El objetivo principal de esta revisión es exponer brevemente la leucemia y sus manifestaciones orales y analizar la causa que las desencadena, así como el mayor o menor grado de presentación en función de los subtipos de la misma según los estudios consultados.

Para ello, se ha realizado una búsqueda en PubMed con los términos: "Oral manifestations of leukemia". Se han seleccionado 8 artículos de los encontrados, para realizar la discusión del presente trabajo.

ABSTRACT

The leukemia is a neoplastic disease characterized by an over-excited growth of the immature and abnormal hematopoietic cells principally leukocytes, known as blastos. Its etiology is unknown; it is more frequent in childhood. Oral manifestations are mainly caused by the immune deterioration of the patient, before and during cancer treatment. Its diagnosis requires a thorough medical history, physical examination and laboratory studies that confirm it.

The main objective of this review is to briefly outline leukemia and oral manifestations and to analyze the reason that triggers as well as the greater or lesser degree depending presentation subtypes the same as the studies consulted.

To this end, there has been a PubMed search with the words: "Oral manifestations of leukemia.". 8 articles have been selected for the discussion of the present work.

1. INTRODUCCIÓN

La leucemia se trata de una enfermedad neoplásica caracterizada por un crecimiento descontrolado de las células hematopoyéticas inmaduras y anormales llamadas blastos, sobre todo de los leucocitos o células de la serie blanca, responsables de ejecutar la respuesta inmunitaria por parte del organismo.³

Los leucocitos se clasifican en linfocitos y mielocitos. Los linfocitos parten de una primera célula reconocible llamada linfoblasto, que posteriormente pasará a ser un prolinfocito de mayor tamaño y posteriormente madurará en linfocito B o T. Los órganos linfoides primarios en los que se van a formar dichas células son:

- La médula ósea, donde consiguen los antígenos de superficie para evolucionar a linfocitos inmaduros o linfocitos B encargados de la respuesta inmunitaria humoral, o bien en linfocitos NK o *natural killer*.
- El timo, donde se van a diferenciar en linfocitos T encargados de la respuesta inmunitaria celular.

Los mielocitos son células de la línea granulopoyética. Surgen de los mieloblastos, que suponen el 1% de las células de médula ósea y que son células con granulación, forma redondeada y de importante tamaño. Posteriormente madurarán para convertirse en mielocitos, que representan entre el 10 y el 20% de las células de la médula ósea y que son la última célula con mitosis de la línea granulopoyética.

En condiciones normales, estas células maduran y salen de la médula empezando a circular por la sangre, siendo nuestro organismo capaz de producir esas células en las cantidades correspondientes y de manera ordenada.³

En la leucemia, estas células anormales van a crecer de forma excesiva desplazando a las de características normales, tanto en médula ósea como en sangre o tejido linfático, incluso en otros como el sistema nervioso central o los testículos.

A veces los blastos no llegan a invadir la sangre periférica estando la médula ósea sin embargo invadida (leucemia aleucémica).

1.1 Etiología

No se conocen las causas por las que se produce la leucemia, pero se ha visto su relación con determinados factores ambientales como la exposición excesiva a radiaciones ionizantes o benzol, o alteraciones cromosómicas (presentes en la mayor parte de las leucemias). La presencia de determinados virus o agentes oncogénicos también son determinantes en este tipo de enfermedades malignas.⁵

1.2 Epidemiología

La incidencia de la enfermedad es de unos 9 casos por cada 100.000 habitantes por año, siendo las neoplasias más frecuentes en la infancia, sobre todo entre los dos y los 7 años de edad.

Se estima que el riesgo de que un niño menor de 10 años desarrolle una leucemia aguda es de 1 cada 2.500.

Tiene mayor incidencia en varones, pero su presentación puede darse en cualquier persona independientemente de la raza, edad, sexo o área geográfica.^{5,6}

1.3 Métodos de exploración

1. La historia clínica

Es el principal instrumento entre el comienzo de los síntomas de la enfermedad y el momento en el que el paciente acude a la consulta, nos orienta sobre el proceso patológico.

En las enfermedades hematológicas agudas, ese intervalo casi siempre será breve, sin embargo en las crónicas puede ser de meses, o incluso de años.

Es importante tener en cuenta, tanto los factores familiares y hereditarios del paciente, como los hábitos tóxicos (alcohol, tabaco, ingesta de ciertos medicamentos...) a la hora de justificar estas patologías.³

2. Exploración física

En patologías agudas es frecuente que encontremos hematomas y/o petequias, úlceras en la mucosa bucal, aumento del tamaño de los ganglios, palidez, aumento del tamaño de las vísceras, adelgazamiento, molestias en las articulaciones...

3. Estudios de la laboratorio

- Hemograma: se trata de un análisis cuantitativo en el que se expresa el número, la proporción y la variación de las células en sangre periférica.

En lo que respecta a la serie blanca, el hemograma nos da el total de células leucocitarias y el recuento por porcentajes (formula leucocitaria). Cifras inferiores de lo normal de leucocitos totales, de linfocitos o de neutrófilos conllevaran a términos como la leucopenia, linfopenia, etc.^{3,6}. Su aumento por encima de ciertos límites, caracterizará enfermedades o infecciones tales como la leucemia, tumores...

- Velocidad de sedimentación globular: aumenta en situaciones de embarazo, menstruación, anemias, tumores, leucemias y linfomas; y disminuye en caso de poliglobulias.
- Examen de la médula ósea: puede llevarse a cabo mediante el aspirado medular o mediante la biopsia ósea.

El aspirado medular consiste en introducir una aguja con un mandril en el esternón o en la cresta ilíaca del paciente previamente anestesiado, llegando a la médula ósea de los huesos y aspirando con una jeringa hasta obtener sangre medular. Esa sangre será analizada en el microscopio para determinar los elementos celulares medulares confeccionando lo que se conoce como un mielograma.³

En ocasiones en las que no es posible obtener esta sangre medular (punción blanca o seca) se realiza una biopsia ósea. En la biopsia ósea, realizamos aspiraciones medulares con un trocar provisto de un mandril, obteniendo cilindros óseos de varios centímetros de longitud, sobre todo de la pelvis.

- Punción lumbar para análisis del líquido cefalorraquídeo: nos permite determinar la existencia de blastos en el sistema nervioso central, mediante una punción del canal medular a través de las últimas vértebras lumbares, se obtiene líquido cefalorraquídeo, que será analizado en el laboratorio.
- Otros exámenes: realización de bioquímica general, fosfatasa alcalina, etc., que confirmen lo que ya sospechamos gracias a los exámenes hematológicos.

1.4 Clasificación de las leucemias

Según la OMS, podemos clasificar la leucemia según dos factores, la rapidez con la que esa enfermedad se desarrolla, y dependiendo del linaje o morfología de la célula hematopoyética de la serie blanca que se vea afectada (linfocito o mielocito)^{3,6,8}:

- Aguda: es la forma más común en niños. Las células hematopoyéticas inmaduras ocupan el espacio de las células maduras, que no ejercen las funciones de manera adecuada, multiplicándose excesivamente. Requiere tratamiento lo más precoz posible.

1. Leucemia aguda linfoblástica

- Leucemia aguda linfoblástica tipo Burkitt

2. Leucemia aguda No Linfocítica o Mieloide o mieloblástica

- Leucemia aguda mínimamente diferenciada
- Leucemia aguda mieloblástica sin maduración
- Leucemia aguda mieloblástica con maduración
- Leucemia aguda promielocítica
- Leucemia aguda mielomonocítica
- Leucemia aguda monocítica
- Eritroleucemia
- Leucemia aguda megacaroblástica

- Crónica: es la forma más común en adultos y personas mayores. En este caso los glóbulos blancos son maduros pero anormales y su progreso es de meses e incluso años, lo cual conlleva a que el tratamiento en muchas ocasiones no se haga de manera inmediata, sino que se retrase al momento que se considere más adecuado. Se dan 3 nuevos casos por cada 100.000 habitantes/año.

1. Leucemia linfocítica crónica

- Leucemia prolinfocítica
- Leucemia de células pilosas
- Macroglobulinemia de Waldenstrom
- Leucemia de células linfosarcomatosas

2. Leucemia mieloide crónica

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

En la leucemia aguda linfoblástica, el paciente acude a la consulta con síntomas como hematomas dispersos sin explicación aparente o por la presencia de pequeñas hemorragias en la piel (petequias), debidos a la disminución de plaquetas en la sangre. Es también característica la presencia de dolores en huesos y articulaciones.³

Otro síntoma que puede presentarse es la fiebre, debido a la disminución de la inmunidad y a la alteración de los glóbulos blancos, siendo frecuente que sufran infecciones.

También es común que el paciente acuda con palidez o pérdida del apetito, causada por la disminución de los glóbulos rojos normales, al verse invadida la médula ósea por células malignas e inmaduras que desplazan a las de caracterización normal.

- Exploración física: presencia de hepatomegalia, esplenomegalia o adenomegalias.
- Exploraciones complementarias:
 1. Hemograma
 - Anemia normocítica o normocrómica (disminución de reticulocitos).
 - Leucocitosis o más de 10.000 leucocitos /mm³, excepto en el caso de algunas formas aleucémicas, donde esos leucocitos estarán entre 1.000 y 2.500, lo que se conoce como leucopenia.
 - Puede existir plaquetopenia o número de plaquetas de entre 30.000 y 60.000 por mm³.
 2. Reacción de mieloperoxidasa negativa.
 3. Frecuentes anomalías cromosómicas en los cromosomas 6 y 9 y traslocaciones en 9 y 22, 4 y 11 y 1 y 19.
 4. Signos de infiltración en la biopsia.
 5. Radiología: signos de infiltración ósea y presencia de adenopatías en tórax, comúnmente en la leucemia linfoblástica de linfocitos tipo T.
 6. Diagnóstico de formas extramedulares mediante punción lumbar, tales como sistema nervioso central, testículos, pulmón, etc.

El pronóstico es bueno, el 90 % de niños y el 70% de adultos presentan actualmente remisión completa de la enfermedad a corto y medio plazo y desaparición de los síntomas y manifestaciones. No obstante, esta situación se va a ver agravada por la presencia de complicaciones tales como alteraciones cromosómicas o aumentos del tamaño de los órganos citados anteriormente. A largo plazo, ese pronóstico disminuye a un 50-60% en niños y un 30-40% en adultos.³

LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLÁSTICA O MIELOIDE

Presenta características similares a las expuestas en la aguda linfoblástica. En algunas de sus formas pueden aparecer nódulos cutáneos infiltrativos violáceos.

El diagnóstico, en cuanto a datos de laboratorio es similar a la leucemia aguda linfoblástica, con la diferencia de que en este caso la reacción a la mieloperoxidasa es positiva.

Cabe destacar una forma extramedular típica de estas leucemias que es el cloroma o el sarcoma granulocítico, localizado usualmente en el útero, la órbita o el estómago.

Existe una mayor probabilidad de que el paciente recaiga en esta variante de leucemia tras un tratamiento de quimioterapia, que en la leucemia aguda linfobástica.^{3,5}

LEUCEMIA CRÓNICA LINFOCÍTICA

Se caracteriza por el crecimiento de linfocitos pequeños de aspecto maduro en médula ósea y sangre periférica, pero defectuosos en su función.

La leucemia crónica no suele presentar síntomas ni hallazgos a la exploración física, hallándose por lo general de manera casual al realizar un hemograma y detectar linfocitosis.

El paciente puede que acuda a la consulta presentando fiebre o los ganglios linfáticos inflamados, y el médico comprobará la existencia de adenomegalias, esplenomegalias o hepatomegalias.

Al igual que en la leucemia aguda linfoblástica, existe una marcada leucocitosis de entre 20.000 y 50.000 leucocitos/mm³, siendo prácticamente linfocitos maduros.

Puede aparecer anemia no muy notable y la cifra de las plaquetas se mantiene normal.

En este caso las anomalías suelen ser de los cromosomas 11, 12, 13 y 14.

En cuanto al pronóstico, ya sabemos que esta variante de leucemia se caracteriza por la presencia de leucocitos maduros pero con función defectuosa, lo que hace que el paciente a medida que progresa la enfermedad vaya presentando mayores complicaciones, tales como linfoma de células grandes, trombocitopenia u otras neoplasias a causa de su deficiencia inmunitaria.

La supervivencia de estos pacientes puede ser de varios años o incluso de pocos meses, dependiendo del deterioro inmunitario que presenten.^{2,3,5}

LEUCEMIA CRÓNICA MIELOIDE

Se caracteriza, por un crecimiento anómalo en médula ósea y sangre periférica, de células de la serie mieloide inmaduras y maduras. Está provocada mayoritariamente por la translocación entre los cromosomas 9 y 22, lo que se conoce como “cromosoma Philadelphia”.

Consta de una fase crónica de duración variable, en la que apenas aparecen síntomas clínicos, siendo fácil de controlar y poco agresiva para el paciente.

Esta etapa suele ir precedida de otra etapa intermedia o fase de aceleración, caracterizada por leucocitosis, anemia, fiebre, esplenomegalia, alteración de plaquetas y presencia de blastos en médula ósea y sangre periférica.

Finalmente encontramos una fase de agudización o también llamada de crisis blástica, con expresión similar a una leucemia aguda.

Existe un mejor pronóstico si el paciente recibe el tratamiento en las primeras fases, ya que al aparecer la crisis blástica y la agudización del proceso, se producen las infecciones y procesos hemorrágicos propios de una leucemia aguda.^{2,3,5}

1.5. Tratamiento

- Quimioterapia: se administran compuestos denominados citostáticos o citotóxicos que poseen propiedades antitumorales y que afectan, o bien a fases específicas del ciclo celular, matando a las células en movimiento más allá de la fase celular en la que se encuentren; o bien agentes inespecíficos del ciclo, que matan a células que se encuentran en situación de reposo o no están en proceso de división^{3,5,8}

Los agentes quimioterápicos afectan tanto a células normales como a células neoplásicas, teniendo un efecto más intenso en aquellas que se dividen más rápidamente como las del tracto gastrointestinal o las de la médula ósea, lo cual va a determinar el rango terapéutico.

La quimioterapia combinada incluye tres fases (fase de inducción, fase de intensificación y la fase de mantenimiento) y es utilizada mayoritariamente para procesos malignos difusos.¹²

- Corticoides para casos de patología inmune: como la hidrocortisona, la prednisona o la prednisolona, que actúan tanto en células en división como en células que no proliferan. También inhiben la mitosis y la síntesis proteica.
- Radioterapia: utilizada principalmente en procesos malignos más localizados. Las radiaciones interfieren con el ADN de las células produciendo roturas y cambios, lo que conlleva a la muerte celular.
- Trasplante de médula ósea: generalmente suele ser posterior al tratamiento con radioterapia o quimioterapia, transfundiéndose médula ósea sana

previamente extraída y portadora de células madre suficientes para regenerar nuevas células benignas y de función normal.

Es importante destacar en cuanto al tratamiento mediante trasplante de médula ósea, lo que se conoce como la Enfermedad Injerto contra Huésped. Esta complicación es debida a que las células inmunes presentes en el tejido trasplantado reconocen como “extraño” al receptor del trasplante.

Dicha enfermedad se suele dividir de acuerdo a su presentación en las formas aguda y crónica. La forma aguda o fulminante que se observa en los primeros 100 días posteriores al trasplante, mientras que la crónica se presenta a partir de esos 100 días.⁶

- Bioterapia: el tratamiento se lleva a cabo con sustancias que el organismo produce en pequeñas cantidades y que se reproducen en el laboratorio. Son modificadores de la respuesta biológica que habitualmente se producen contra el cáncer, modulando la respuesta inmunológica del organismo a un grado superior y por tanto ampliando esa defensa tumoral.

1.6. Manifestaciones orofaciales

Podemos clasificar las manifestaciones orofaciales de la leucemia en manifestaciones primarias, secundarias y terciarias.^{1,3,6}

Dentro de las manifestaciones **primarias** vamos a incluir:

- Lesiones debidas a infiltraciones neoplásicas extramedulares de la mucosa oral, como inflamación gingival localizada o generalizada (hiperplasia gingival).
- Cloroma: masas tumorales linfáticas verdosas que aparecen en la mucosa.
- Destrucción del hueso alveolar con consiguiente movilidad, dolor y desplazamientos de las piezas dentales.
- Linfadenopatía cervical: agrandamiento de los ganglios linfáticos por desprendimiento de células tumorales del foco neoplásico principal.
- Dolor dental por infiltración leucémica de la pulpa, a causa de una *leucemia cutis*.

A nivel neurológico destacan manifestaciones debidas a la infiltración del líquido cefalorraquídeo, a hemorragias intracraneales o a la infiltración leucémica que se presenta en el sistema nervioso central o alrededor de los nervios periféricos, tales como:

- Parálisis facial.
- Neuralgia del trigémino.
- Incapacidad para sacar la lengua.
- Debilidad al morder.
- Parestesias de labios, cara o lengua.

Respecto a las manifestaciones **secundarias** encontramos:

- Palidez generalizada de la mucosa por la disminución de glóbulos rojos.
- Eritema en mucosa oral o cianosis, es decir coloración azulada de la mucosa por pigmentos hemoglobínicos anómalos en los hematíes.
- Erosiones y ulceraciones dolorosas e incluso necróticas, debido a las trombosis que sufren los vasos por esas células leucémicas y por una respuesta inmune reducida.
- Hemorragias, petequias o hematomas presentes en mucosa después de un trauma trivial.
- Aumento de la susceptibilidad frente a infecciones virales, micóticas o bacterianas debido a esa disminución de la respuesta inmunológica, que llevan a la reactivación de infecciones latentes como la osteomielitis, pericoronaritis o inflamaciones periodontales y periapicales dolorosas.

Es común encontrar candidiasis orales, gingivoestomatitis herpética primaria o secundaria o GUNA.

- Ulceraciones palatinas, leucoplasia vellosa, verrugas virales o incluso necrosis por presencia de mucormicosis en la cavidad nasal y senos paranasales, pueden ser signos del deterioro de la respuesta del organismo ante intervenciones dentales.

Y finalmente las manifestaciones **terciarias** orofaciales de la leucemia van a ser causadas por la toxicidad que suponen la quimioterapia y la radioterapia que se empleen como tratamiento de la enfermedad:

- Mucositis oral y estomatitis: una de las complicaciones más frecuentes de la quimioterapia antineoplásica es la aparición de úlceras bucales o mucositis.

Pueden ser ocasionadas por un mecanismo directo o indirecto a nivel de la médula. Suelen ser provocadas por fármacos como el metroxate o el 5-fluoracilo y se caracterizan por ser poco profundas, necróticas en su suelo, grandes y con inflamación mínima en la periferia. El aspecto clínico es distinto al de otras úlceras.

En el caso de las lesiones provocadas por la radioterapia también son grandes, múltiples y a veces muy dolorosas, comenzando por enrojecimiento y edema de la mucosa, que luego se erosiona. Para ambas lesiones se recomienda el uso de anestésicos locales, enjuagues con clorhexidina e incluso combinados con corticoides locales.^{6,12}

- Atrofia de las glándulas salivales o hiposialia temprana, sobre todo de las glándulas acinares serosas, lo que provocará xerostomía a causa del daño sobre el aporte vascular y la interferencia con la transmisión de los impulsos nerviosos.
- Tendencia a caries a causa de la inmunosupresión, la acidificación del pH, a hiposialia y a la dificultad para llevar a cabo la higiene oral por el dolor provocado por la mucositis.
- Osteorradionecrosis de la mandíbula y el maxilar por el efecto secundario de la radiación de la región de cabeza y cuello.

Por último, las manifestaciones debidas a la **Enfermedad de Injerto contra Huésped** después de un trasplante alogénico de médula ósea son:

- Lupus eritematoso sistémico: enfermedad inflamatoria autoinmune del tejido conectivo, que se manifiesta en brotes y que se representa en mucosa oral sobre todo con lesiones discoides.
- Síndrome de Sjogren: exocrinopatía sistémica de carácter autoinmune, donde aparece infiltración de linfocitos T en glándulas salivales y lagrimales.
- Ulceraciones y eritemas de la mucosa.
- Lique plano: lesiones semejantes a las del liquen plano en su forma reticular, con líneas blanquecinas ligeramente elevadas que adquieren una forma estrellada (estrías de Wickham).
- Mucocelos superficiales o tumoraciones benignas del tejido blando oral.
- Cambios en la sialoquímica y en el caudal de las glándulas salivales.

Otros signos y síntomas orales en pacientes con leucemia son la mala higiene bucal, dolor de garganta, laringofaringitis, labios agrietados y secos, halitosis, lengua vellosa, sialorrea, glositis migratoria benigna, disfagia, glositis romboidal media, pénfigo o hematomas ante erupciones dentales.

PRINCIPALES MANIFESTACIONES ORALES DE LA LEUCEMIA ⁶	
PRIMARIAS	Hiperplasia gingival Cloroma Destrucción del hueso alveolar Dolor dental Incapacidad para sacar la lengua Debilidad al morder
SECUNDARIAS	Palidez generalizada de la mucosa Eritema Erosiones y ulceraciones Hemorragias, petequias o hematomas Aumento susceptibilidad frente a infecciones
TERCIARIAS	Mucositis y estomatitis Atrofia de las glándulas salivales o hiposialia Osteorradionecrosis de la mandíbula y el maxilar
ENFERMEDAD INJERTO- CONTRA HUESPED	Lupus eritematoso sistémico Síndrome de Sjogren Ulceraciones y eritemas en mucosa Liquen plano Mucocelos Cambios en la sialoquímica

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión es exponer brevemente la leucemia, sus principales manifestaciones orales y analizar la causa que las desencadena, así como el mayor o menor grado de presentación en función de los subtipos de la misma, según los estudios consultados.

3. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

El presente trabajo se trata de una revisión bibliográfica. Se ha utilizado la base de datos PubMed como principal fuente de información para la obtención de artículos publicados sobre la leucemia y sus subtipos, y las manifestaciones orales que presentan. Las publicaciones a texto completo, se han obtenido a través de la Biblioteca de Centros de la Salud de la Universidad de Sevilla, la cual nos las ha facilitado electrónicamente.

Se realizó una primera búsqueda utilizando las palabras claves o términos de búsqueda: “Oral manifestations of leukemia”, mediante la que se obtuvieron 316 artículos en total. Tras limitar la búsqueda a los últimos 16 años se redujo a un total de 96 artículos. Posteriormente se utilizaron los límites de búsqueda “review” y “full text” obteniéndose así 26 artículos, de los cuales solo se seleccionaron 7 ya que el resto o bien no tenían relación con el presente trabajo o bien la Biblioteca de Centros de la Salud no estaba suscrita a la revista que contenía tales artículos.

BUSQUEDAS REALIZADAS EN PUBMED	Totales	16 últimos años	Limitados	Seleccionados
“Oral manifestations of leukemia”	316	96	26	7

Los criterios de exclusión fueron:

- El idioma distinto a inglés o castellano.
- Estudios en animales.
- No estar disponible el texto completo.
-

Además, para realizar la introducción del presente trabajo se emplearon los siguientes libros proporcionados por la Biblioteca de Centros de la Salud:

1. José V. Bagán Sebastián. Medicina bucal. 1º ed. Barcelona: Masson; 1995. P.41-44.
2. Benjamín García Espinosa, Faustina Rubio Campal, María Rosario Crespo González. Técnicas de análisis hematológicos. 5ª ed. Madrid: Ediciones Paraninfo; 2015, P.22- 24.

3. Antonio F. Bellido Navarro. Manual de leucemia. 1º ed. Sevilla: Autor-editor, 1998. P. 39-51.
4. Marcelo E. Álvarez. Semiología médica. 3º ed. Buenos Aires: Panamericana, 2008. P.84-90.
5. Bernadette F. Rodak. Hematología: fundamentos y aplicaciones clínica. 2º ed. Buenos Aires: Panamericana, 2005. P. 463.

4. RESULTADOS DE LA REVISIÓN

A continuación, se exponen los artículos seleccionados para llevar a cabo esta revisión, junto a un breve resumen de los mismos:

Adeyemo TA, Adeyemo WL, Adediran A, Akinbami AJ, Akanmu AS. Orofacial manifestation of hematological disorders: hemato-oncologic and immuno-deficiency disorders. Indian J Dent Res. Sep-Oct 2011; 22(5):688-97.

Revisión sistemática de las manifestaciones orofaciales en las enfermedades hematológicas, especialmente en hemato-oncológicas y en trastornos de inmunodeficiencia y comparación de su mayor grado de prevalencia en función a los distintos subtipos.

Wong M, Sade S, Gilbert M, Klieb HB. Oral melanosis after tyrosine kinase inhibition with Imatinib for chronic myelogenous leukemia: report of a case and review of the literature. Dermatol Online J. 2011 May; 17(5):4.

Presentación de un caso de melanosis del paladar relacionada con la terapia con Imatinib para la leucemia mielógena crónica y los efectos secundarios a nivel orofacial a los que lleva este tratamiento.

Cooper CL, Loewen R, Shore T. Gingival hyperplasia complicating acute myelomonocytic leukemia. J Can Dent Assoc. 2000 Feb; 66(2):78-9.

Revisión sistemática de la relación entre pacientes con leucemia mielomonocítica aguda y la hiperplasia gingival, además de otras manifestaciones orales y los factores etiológicos que la provocan.

López Castaño F, Oñate Sánchez R, Roldán Chicano R, Cabrerizo Merino M. Valoración de la mucositis secundaria a tratamiento oncohematológico mediante distintas escalas. Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005; 10: 412-21.

Revisión sistemática acerca de las mucositis provocadas por el tratamiento antineoplásico y mediante ello, establecimiento de una escala común para la valoración de la misma, con fines clínicos y en función del grado de toxicidad de los distintos regímenes terapéuticos que la causan.

De la Rosa García E, Bologna Molina R, Vega González Tde J. Graft-versus-host disease, an eight case report and literature review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006; 11(6):486-492.

Estudio controlado en 8 pacientes con trasplante alogénico de médula ósea que sufren Enfermedad Injerto contra Huésped, así como el diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones orales que aparecen por el deterioro inmunológico del paciente y el rechazo ante el trasplante.

Lowal KA, Alaizari NA, Tarakji B, Petro W, Hussain KA, Altamimi MAA. Dental considerations for leukemic pediatric patients: an updated review for general dental practitioner. Mater Sociomed. 2015; 27(5):359-362. doi:10.5455/msm.2015.27.359-362.

Revisión sistemática sobre las manifestaciones orales en pacientes pediátricos con leucemia, análisis de su prevalencia en función de los subtipos existentes y pautas de manejo odontológico necesarias para el control de dichas lesiones.

Javed F, Utreja A, Bello Correa FO, Al-Askar M, Hudieb M, Qayyum F. et al. Oral health status in children with acute lymphoblastic leukemia. Crit Rev Oncol Hematol. 2012; 83(3):303–309.

Estudio controlado en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y determinación de cómo afecta al estado de salud periodontal, a la mucosa oral, a la incidencia de caries y a la articulación temporomandibular de los mismos.

5. DISCUSIÓN

Manifestaciones orales primarias

La incidencia de las manifestaciones orales en la leucemia varía de 18% a un 80%. **Stafford y cols.**⁶ encontraron que las manifestaciones orales eran más frecuentes en pacientes con leucemia aguda en comparación con aquellos que presentaban leucemia crónica. Se informó de que el 65 % de los pacientes con leucemia, tenía algún tipo de patología oral, especialmente sangrado en la mucosa como presentación inicial.

La **hemorragia gingival** tiene una prevalencia del 77% cuando se relaciona con la trombocitopenia asociada a una leucemia aguda.⁶

El aumento de la tendencia a la hemorragia, predispone a la alteración de la higiene oral del paciente y a la acumulación de placa y de restos microbianos, que en combinación con factores locales pre-existentes, actúan como un estímulo inflamatorio para una respuesta exagerada con la consiguiente hiperplasia del tejido conjuntivo y una destrucción periodontal acelerada.

A su vez, se ha comprobado la **infiltración por células blásticas** a nivel gingival⁶. La presencia de inflamación gingival con cobertura parcial o total de las coronas va a ser común, especialmente en pacientes que presenten leucemia monocítica aguda.

Esta infiltración leucémica, además va a ser la causa de múltiples infecciones dentales periapicales, relativamente comunes en pacientes con leucemia aguda. Se ha comprobado que pacientes que han acudido a la clínica dental con **infecciones de origen endodóntico**⁶ agudas o crónicas, presentaban infiltración del lugar por células leucémicas (paciente con leucemia mieloide crónica en fase acelerada o blástica con un trasplante de médula alogénico programado).

Los oncólogos, consideran que aproximadamente un tercio de los pacientes neutropénicos con fiebre de origen desconocido, presentan focos de infección dental y por lo general lesiones endodónticas, contraindicándose la extracción dental en estos pacientes por razones médicas (la cirugía se recomienda 6 meses después del trasplante de médula, de manera que el sistema inmunológico ya se haya establecido)⁸.

Por otro lado, se ha observado **hiperplasia gingival** también por dicha infiltración leucémica en los tejidos gingivales, con una frecuencia de un 66,7 % en la leucemia monocítica aguda y un 18,5% en la leucemia mielomonocítica aguda⁸. No existe diferencia de riesgo en función del sexo del paciente.

La forma de presentación de esa hiperplasia gingival se caracteriza por una ampliación de las papilas interdentes así como de la encía marginal, que se presenta con puntos rojos (petequias), color púrpura profundo, hinchadas y cubriendo prácticamente la corona en las formas más graves.^{8,10}

En un estudio reciente, **Hegde y cols.**¹² investigaron el estado de salud periodontal en niños con y sin leucemia. Se incluyeron 120 niños, con edades comprendidas entre los 4 y los 10 años (90 niños con LLA). La inflamación gingival se observó con mayor frecuencia en niños con leucemia con respecto a niños sanos.

Desde un punto de vista histológico, las características de las células invasoras son similares para cada subtipo de leucemia. Típicamente, la lámina propia se encuentra atestada de células leucémicas y se extiende desde la capa de células basales de la encía, alterando la anatomía normal de los vasos sanguíneos que serán comprimidos por el infiltrado leucémico.⁸

Sin embargo, esta hiperplasia gingival no se observa en personas desdentadas, lo que nos indica que la irritación y el trauma asociados a la presencia de piezas dentales pueden desempeñar un papel importante en la patogenia de la misma.⁸

Se considera importante evitar las cirugías en pacientes leucémicos con hiperplasia, la cual se resolverá en la mayoría de los casos, una vez que el paciente haya sido sometido a la quimioterapia como tratamiento.

Las **manifestaciones neurológicas** se deben al aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo, la hemorragia intracraneal o incluso la propia infiltración leucémica localizada del sistema nervioso central o alrededor de los nervios periféricos. Con menos frecuencia, el llamado “síndrome de la barbilla entumecida” puede ser el síntoma de presentación e indica un mal pronóstico y un rápido progreso de la enfermedad.⁶

Manifestaciones orales secundarias

Como se ha señalado en la introducción, el deterioro inmunológico de estos pacientes conlleva a una mayor predisposición a **infecciones oportunistas**.

Aunque las especies de *Candida* (principalmente *Candida Albicans*) son parte de la flora oral convencionales; pueden llegar a ser patógenos oportunistas en condiciones de inmunosupresión (como en pacientes con LLA). Al mismo tiempo, un medio oral seco en pacientes inmunocomprometidos, también pueden desencadenar infecciones por *Candida* por el estancamiento de las especies de dichas especies en los tejidos blandos de la boca.⁸

En el estudio de **Ponce-Torres y cols.**^{6,12}, se informó de que la prevalencia de la candidiasis oral en los niños con LLA era del 6,12%. Una posible explicación para esto puede ser el grado de higiene oral mantenido por los sujetos, además de la gravedad de la inmunosupresión.

Manifestaciones orales terciarias

Una parte importante de las manifestaciones orales del paciente con leucemia se deben a la toxicidad provocada por la **quimioterapia** y la **radioterapia** empleada en el tratamiento.⁶

La radioterapia suele preceder al trasplante de médula ósea en el paciente leucémico. La radiación a la región de la cabeza y el cuello, ya sea para tumores malignos primarios o secundarios, pueden producir **mucositis**, así como **atrofia de las glándulas salivales**, por lo general afectándose mayoritariamente las glándulas acinares serosas más que las mucosas, lo que conlleva a un estado de xerostomía similar al Síndrome de Sjögren.

En el caso de la mucositis, un 80 % de los pacientes que reciben radioterapia de cabeza y cuello, evolucionan dando lugar a la aparición de úlceras recubiertas por pseudomembranas y un 15% son hospitalizados por complicaciones del tratamiento.

Es común encontrarla también en pacientes sometidos a quimioterapia y su presentación suele ser más frecuente en tumores hematológicos que en tumores sólidos, debido a que la mielosupresión es mayor en este tipo de pacientes o en aquellos que hayan sido sometidos a trasplante de médula ósea.

Las mucositis más severas se observan sobre todo cuando el paciente recibe un tratamiento simultáneo de radioterapia y quimioterapia, teniendo los pacientes de menor edad mayor riesgo de que aparezcan las mismas. Esto se debe a la mayor tasa mitótica de epitelio y a la presencia de un mayor número de receptores para el factor de crecimiento epidérmico en el epitelio del paciente joven.^{6,11,12}

Además de estas manifestaciones, estos pacientes presentan por lo general un **alto índice de caries** debido a un cambio en el pH de la cavidad, a la **xerostomía** inducida por la radiación y al aumento de los organismos cariogénicos (*Lactobacillus* y *Streptococcus mutans*) y un desglose definitivo de la membrana periodontal con caries cervicales inducidas por radiación posterior. Estas caries por radiación se pueden prevenir de manera significativa con el uso de geles de fluoruro antes del tratamiento.

Sonis y cols.¹² investigaron las condiciones inflamatorias periodontales en 69 niños sometidos a tratamiento. Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron 24 grays (Gy) durante la radioterapia craneal tenían significativamente índices de placa y periodontales más altos, en comparación con los pacientes que recibieron 18 Gy de RT craneal.

Otros cambios crónicos causados por la radioterapia incluyen la **osteorradionecrosis** de la mandíbula o el maxilar.⁶

Además, se ha asociado con la fibrosis musculoesquelética que puede causar trismo y limitación de la apertura bucal en pacientes sometidos a irradiación craneal. Esto puede explicar los resultados de **Uderzo y cols.**¹² donde observaron un paciente con LLA infantil severa que presentaba disfunción de la ATM desarrollada y limitación de la apertura de la boca.

En el estudio de **Welbury y cols.**¹² la apertura bucal se investigó en 37 niños con leucemia. Los resultados no mostraron variación en la apertura de la boca y estos niños no habían sido expuestos a ninguna forma de terapia de radiación, solo a tratamiento con quimioterapia. Esto sugiere que los niños con LLA al someterse a radiación craneal como complemento a la quimioterapia son más susceptibles a la disfunción de la ATM en comparación con los niños sometidos a quimioterapia sola.

En cuanto a la quimioterapia, el empleo de la misma como tratamiento de tumores malignos sistémicos puede provocar desde una estomatitis a una gangrena por una gran variedad de agentes quimioterapéuticos, sobre todo con arabinósido de citosina, metotrexato, ciclofosfamida, derivados de antraciclina, 5- fluoracido y bleomicina.⁸

La quimioterapia también puede producir cambios en las glándulas salivales similares a los que se atribuyen a la radioterapia, con intensa xerostomía y una mayor predisposición a caries y afectación gingival. Además, los efectos en la inmunosupresión y mielosupresión conducen a mucositis oral, al igual que con el empleo de la radioterapia.⁶

En un estudio realizado por **Figliolia y cols.**¹¹ con 169 pacientes pediátricos que padecían leucemia linfoblástica aguda, se examinó y se evaluó la asociación de la mucositis oral con la edad, el sexo y el recuento de leucocitos. De estos pacientes, un 46% desarrollaron mucositis oral durante la quimioterapia. El estudio mostró también, que el 48% de los pacientes que desarrollaron mucositis oral eran niños menores de 9 años, mientras que el 39% eran niños de entre 10 y 18 años de edad. Por otra parte, también se encontró que es más frecuente entre los pacientes que tenían un recuento alto de leucocitos (leucocitos 9400 a 400.000 mm³).

Más tarde, otro estudio publicado por **Pels y cols.**¹¹ afirmó que la mucositis oral estaba presente antes de la terapia contra el cáncer en el 5% de un grupo de pacientes pediátricos compuesto por 78 niños de edades entre 2 y 18 años con LLA. Un 62% de estos pacientes manifestaron mucositis oral después de la inducción de la quimioterapia, en un tiempo promedio de 10 a 16 días.

Un factor predisponente de la mucositis oral ha sido sugerido por **Bektaş-Kayhan y cols.**¹¹ donde determinan que los niños que llevan el genotipo CT son más propensos a desarrollar lesiones de la mucosa oral y son más susceptibles a los efectos secundarios de la quimioterapia.

En el estudio realizado por **Kanchan y cols.**¹¹ formado por 33 pacientes pediátricos de ambos sexos de entre 5 y 15 años, encontraron que en la fase de inducción del tratamiento mediante quimioterapia el índice CPO-D y la respuesta gingival, se deterioraron significativamente.

Cubukcu y Güneş¹¹ reportaron diferencias significativas en la experiencia de caries antes y después del inicio de la quimioterapia en niños con LLA. Sin embargo, el uso prolongado de *Nistatina* como tratamiento ante infecciones micóticas provocadas por la propia inmunosupresión ante la quimioterapia, y su alto contenido en azúcar, se ha relacionado directamente con la experiencia de caries en los niños con LLA. Los resultados de **Kinirons y cols.**¹² mostraron que los niños con LLA que utilizaban enjuagues orales de *Nistatina* durante más de 12 meses, eran más susceptibles a desarrollar caries dental en comparación con los que habían recibido la *Nistatina* durante períodos más cortos. Esto sugiere que los enjuagues orales con antifúngicos sin azúcar pueden contribuir en la reducción de la incidencia de la caries dental en niños con LLA, sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar la asociación entre la leucemia y la caries dental.

Dichas complicaciones pueden prevenirse o atenuarse mediante una higiene oral meticulosa y el uso de agentes antimicrobianos tópicos. El enjuague con clorhexidina al 0,12% durante un minuto dos veces al día, resulta muy eficaz en la prevención de la mucositis oral. Recientemente, algunos estudios han confirmado la eficacia clínica de la *Palifermina* o la terapia con láser de infrarrojos de bajo nivel en el tratamiento de la mucositis en pacientes pediátricos.^{8,11,12}

En cuanto al tratamiento de la leucemia con medicación, en concreto de la leucemia mielogénica crónica, destacamos el papel que ejerce el mesilato de Imatinib (*Gleevec*),

un inhibidor de la tirosina quinasa que se dirige a la proteína BCR-ABL y c-Kit y que es administrado por vía oral o vía endovenosa al paciente.⁷

Se ha comprobado que Imatinib puede estar asociado con una **despigmentación cutánea**, incluso en algunos casos con una hiperpigmentación, aunque en menor medida. Este medicamento puede unirse a receptores mucocutáneos que pueden activar o inhibir la melanogénesis.

Arora y cols.⁷ encontraron que un 40,9 % de los pacientes con leucemia mielogénica crónica, desarrolló despigmentación cutánea localizada o generalizada y solo un 3,6 % hiperpigmentación. Al parecer, dependía de la dosis empleada y era reversible con la interrupción del mismo.

La hiperpigmentación se observó en encías y dientes, ya que se identificó la presencia de proteínas c-Kit en células mesenquimales de la cavidad oral incluyendo la pulpa dental. Se han descrito además reacciones liquenoides y pigmentación azul- marrón, también a causa del empleo de Imatinib.

Algunos estudios también han relacionado la leucemia con la aparición de determinadas **anomalías dentales** a causa de los tratamientos antineoplásicos empleados.^{11,12}

Minicucci y cols.¹², **Maciel y cols.**¹² y **Khojastepour y cols.**¹² en 2014 llevaron a cabo un estudio en 76, 56 y 25 pacientes pediátricos. El examen clínico y radiográfico mostró que el 82%, 80% y 28% de los mismos pacientes tenían al menos una anomalía dental, respectivamente. Por lo tanto, estos resultados nos llevan a la conclusión de que el tratamiento de la leucemia aguda linfobástica aumenta significativamente el número de anomalías dentales. Informaron de la existencia de agenesia, microdoncia, raíces cortas o raíces cónicas en estos pacientes. **Vasconcelos y cols.**¹² comprobaron que los tratamientos empleados afectan a la madurez dental de los pacientes involucrados en comparación con sus homólogos sanos.

Manifestaciones orales causadas por la Enfermedad Injerto contra Huésped

Y por último, centrándonos en la Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH), son pocos los estudios que se han realizado sobre el estado agudo de la misma y su afectación a nivel oral, pero se observa que aproximadamente de un 60% a un 70% de los pacientes con grado III Y IV, tendrá alteraciones orales. Un estudio de 55 pacientes receptores de trasplantes alogénicos encontró **eritema** en mucosa, **atrofia** y **ulceración**, más comúnmente en la fase aguda temprana, mientras que los cambios hiperqueratósicos y

liquenoides aparecieron más tarde. De este estudio, hasta pasados 21- 28 días, no se atribuyó con certeza la relación de la misma con las manifestaciones orales presentes.¹³

Es difícil distinguir a veces, la clínica de la EICH a nivel de la cavidad oral con la del herpes virus, ya que la clínica puede ser semejante. Es por tanto, que comúnmente se trata al paciente trasplantado con *Aciclovir*, puesto que reduce la reactivación del virus del herpes y las posibles estomatitis postherpéticas.

Además, los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea alogénico, pueden presentar también **erupciones liquenoides**, mayoritariamente en su forma crónica. Se ha comprobado la presencia de estrías blanquecinas semejantes a las de Wickham, presentes en el liquen plano oral en su forma reticular. Es importante el control de las manifestaciones liquenoides por el riesgo de transformación maligna. El cáncer oral asociado a EICH presenta un comportamiento más agresivo con un peor pronóstico con respecto a las personas no trasplantadas.^{6,10}

Estos pacientes a su vez, pueden verse afectados por **infecciones** por citomegalovirus, infecciones micóticas profundas e incluso leucoplasia vellosa, todo ello por la combinación entre el daño tisular local y la inmunosupresión.

Se ha observado también **fibrosis y limitación de la apertura** en un 73% de los pacientes que sufren EICH.⁶

Otra manifestación bastante frecuente en el paciente que sufre EICH, es a nivel de las glándulas salivales, con disminución del flujo salival o **xerostomía** y alteración de la composición de la saliva.

Un estudio reciente de 42 pacientes con trasplantes autólogos y alogénicos encontró reducciones en el flujo salival, y un análisis completo en otro estudio, de la saliva de pacientes con EICH, mostró un incremento de sodio, albúmina e IgG, y una reducción en la secreción de IgA, lo que conllevaría a un aumento de infecciones sinobronquiales.

A pesar de la comprobación de la sequedad bucal de estos pacientes y la interferencia en la higiene oral y el dolor, no se han encontrado evidencias llamativas en la relación de ésta con las caries rampantes encontradas en algunos pacientes con EICH.¹⁰

En cuanto al manejo del paciente con EICH, nos centraremos principalmente control paliativo del dolor que sufre el paciente ante estas lesiones. Ser aconseja el empleo de narcóticos, opiáceos como la morfina en casos de dolor más severo.

El empleo de enjuagues salinos, anestésicos tópicos, geles o enjuagues tópicos con esteroides o la *Pilocarpina*, han mostrado ser beneficiosos para el alivio de la sequedad bucal, por lo que también estarían indicados en estos pacientes.^{6,10}

6. CONCLUSIONES

1. Las manifestaciones orales de la leucemia aparecen más frecuentemente en las leucemias agudas respecto a las crónicas.
2. Dichas manifestaciones, en concreto las primarias son causadas en su mayoría por la infiltración de células leucémicas de los tejidos vasculares y nerviosos que rodean al diente.
3. El deterioro inmunológico que sufre el paciente con leucemia conlleva a mayor predisposición a padecer infecciones oportunistas.
4. La quimioterapia y la radioterapia provocan una parte importante de esas manifestaciones, principalmente de mucositis, sobre todo cuando se aplican de manera simultánea.
5. La Enfermedad Injerto contra Huésped facilita la aparición de afecciones orales y sistémicas frente al desajuste inmunológico provocado por no reconocer al receptor del trasplante.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. José V. Bagán Sebastián. Medicina bucal. 1º ed. Barcelona: Masson; 1995. P.41-44.
2. Benjamín García Espinosa, Faustina Rubio Campal, María Rosario Crespo González. Técnicas de análisis hematológicos. 5ª ed. Madrid: Ediciones Paraninfo; 2015, P.22- 24.
3. Antonio F. Bellido Navarro. Manual de leucemia. 1º ed. Sevilla: Autor-editor, 1998. P. 39-51.
4. Marcelo E. Álvarez. Semiología médica. 3º ed. Buenos Aires: Panamericana, 2008. P.84-90.
5. Bernadette F. Rodak. Hematología: fundamentos y aplicaciones clínica. 2º ed. Buenos Aires: Panamericana, 2005. P. 463.
6. Adeyemo TA, Adeyemo WL, Adediran A, Akinbami AJ, Akanmu AS. Orofacial manifestation of hematological disorders: hemato-oncologic and immuno-deficiency disorders. Indian J Dent Res. Sep-Oct 2011; 22(5):688-97.
7. Wong M, Sade S, Gilbert M, Klieb HB. Oral melanosis after tyrosine kinase inhibition with Imatinib for chronic myelogenous leukemia: report of a case and review of the literature. . Dermatol Online J. 2011 May ; 17(5):4.
8. Cooper CL, Loewen R, Shore T. Gingival hyperplasia complicating acute myelomonocytic leukemia. J Can Dent Assoc. 2000 Feb; 66(2):78-9.
9. López Castaño F, Oñate Sánchez R, Roldán Chicano R, Cabrerizo Merino M. Valoración de la mucositis secundaria a tratamiento oncohematológico mediante distintas escalas. Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005; 10: 412-21.
10. De la Rosa García E, Bologna Molina R, Vega González Tde J. Graft-versus-host disease, an eight case report and literature review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006; 11(6):486-492.
11. Lowal KA, Alaizari NA, Tarakji B, Petro W, Hussain KA, Altamimi MAA. Dental considerations for leukemic pediatric patients: an updated review for general dental practitioner. Mater Sociomed. 2015; 27(5):359-362. doi:10.5455/msm.2015.27.359-362.

12. Javed F, Utreja A, Bello Correa FO, Al-Askar M, Hudieb M, Qayyum F. et al. Oral health status in children with acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012; 83(3):303–309.